

Dissertação / Artigo de Revisão Bibliográfica
Mestrado Integrado em Medicina

INFLUÊNCIA DOS DISRUPTORES ENDÓCRINOS NA ETIOLOGIA DA OBESIDADE

Maria João dos Santos Teixeira Gaia

Orientadora:
Dra. Teresa Maria da Silva Borges Gonçalves Ferreira

Porto, 2016

INFLUÊNCIA DOS DISRUPTORES ENDÓCRINOS NA ETIOLOGIA DA OBESIDADE

Maria João dos Santos Teixeira Gaia

maria.stgaia@gmail.com

Artigo de Revisão Bibliográfica, Mestrado
Integrado em Medicina, submetido no
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Ano letivo 2015/2016

Orientadora: Dra. Teresa Maria da Silva
Borges Gonçalves Ferreira

Grau académico: Licenciatura em Medicina

Título profissional: Assistente Hospitalar de
Pediatría no Centro Hospitalar do Porto

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas
Abel Salazar, Rua de Jorge Viterbo, n.228,
4050-313 Porto

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Dra. Teresa Borges, por ter aceite orientar a elaboração desta tese de mestrado, pela simpatia sempre demonstrada, pelo seu apoio e sugestões.

Aos meus pais e amigos, por me terem acompanhado ao longo de todo este percurso.

Muito obrigada.

RESUMO

Introdução: Os disruptores endócrinos são substâncias que interferem com a ação fisiológica das hormonas endógenas, com o potencial de induzir efeitos adversos na saúde dos indivíduos ou populações expostas, bem como na sua descendência. Foram implicados na etiologia de um grande número de patologias, sendo as fontes de exposição diversas e muitos deles ubiqüitários no meio ambiente. A crescente epidemia de Obesidade tornou esta patologia num dos maiores problemas de Saúde Pública no Mundo. Como doença multifatorial, a obesidade resulta da influência de fatores genéticos, ambientais e comportamentais, e embora tenham grande importância a má nutrição e a falta de atividade física, alguns disruptores endócrinos têm sido descritos como tendo um papel importante na sua etiologia. Sendo uma doença crónica associada a comorbilidades importantes, torna-se imperativo reconhecer os fatores etiológicos desta patologia, de modo a tornar a intervenção e, principalmente, a prevenção, o mais eficaz possível.

Objetivos: Pretendo, na presente revisão bibliográfica, fazer o levantamento das evidências científicas atuais referentes ao papel dos disruptores endócrinos na etiologia da obesidade, de forma estruturada numa dissertação concisa.

Desenvolvimento: O efeito da exposição depende de vários fatores, como por exemplo a fase do desenvolvimento, podendo os efeitos nocivos manifestar-se muito após a exposição. Os disruptores endócrinos obesogénicos podem levar à disrupção de vias críticas do metabolismo lipídico, resultando em alterações permanentes no armazenamento lipídico e homeostasia metabólica e influenciando a adipogénese e obesidade. Foram encontradas associações positivas entre a exposição a diversas substâncias químicas e o peso corporal mais tarde na vida, e ainda resultados controversos em relação a outras. Os mecanismos de ação ainda não estão perfeitamente esclarecidos, mas foram comprovados alguns deles, tal como a ativação dos PPAR, dos recetores de glicocorticoides, de estrogénios e de hormonas tireóideas ou disrupção de hormonas responsáveis pela homeostasia energética. Os disruptores endócrinos podem ainda ter efeitos transgeracionais, através de alterações epigenéticas ou mesmo genéticas.

Conclusão: Apesar de serem necessários futuros estudos longitudinais e experimentais para o esclarecimento dos efeitos e mecanismos de ação destas substâncias, vários destes disruptores podem ser associados com a alteração da homeostasia do peso durante a vida. É essencial reconhecer os disruptores endócrinos obesogénicos para que a sua utilização seja regulada e possa ser feita uma eficaz prevenção deste problema de Saúde Pública.

Palavras-chave: Disruptor endócrino, obesidade, obesogénico, pesticidas, Bisfenol A (BPA), Retardantes de chama bromados, DDT, organoclorados, organo-estânicos, ftalatos, PCB.

ABSTRACT

Introduction: Endocrine disruptors are chemicals that interfere with the physiological actions of endogenous hormones, with the potential to induce adverse health effects in the exposed individuals or populations, as well as their offspring. They were implied in the etiology of a large number of diseases, being their sources vast and a lot of them ubiquitous in the environment. The growing epidemic of Obesity as turned this disorder into one of the greatest Public Health problems. Being a complex and multifactorial disease, obesity is influenced by genetic, environmental and behavioral factors, and, even though nutrition and physical activity are of great importance, some endocrine disruptors have been associated with an important part in its etiology. Given its chronicity and association with important comorbidities, it becomes imperative to recognize the etiological factors of this disorder, so that proper intervention and, more importantly, prevention, can be established.

Objectives: In the present literature review I intend to gather the current scientific evidence on the influence of endocrine disruptors on the etiology of obesity, in the form of a structured and concise dissertation.

Development: The effect of the exposure depends on several factors, such as the period of development, and the adverse effects can appear long after exposure. Endocrine disruptors with obesogenic properties can lead to the disruption of critical paths of the lipid metabolism, resulting in permanent changes in lipid storage and metabolic homeostasis, and influencing adipogenesis and obesity. Positive associations have been found between the exposure to several chemicals and weight later in life, as well as some controversial results regarding other chemicals. Their action mechanisms have yet to be clarified, but some of them have been studied, such as the activation of PPAR, glucocorticoid, estrogen and thyroid hormone receptors, or the disruption of metabolic homeostasis hormones. Endocrine disruptors may also have transgenerational effects, through epigenetic or even genetic alterations.

Conclusion: Even though future longitudinal and experimental studies are necessary to clarify the effects and action mechanisms of these chemicals, several of them can be associated with changes in lifetime weight homeostasis. It is essential to recognize the obesogenic endocrine disruptors, so that their use may be regulated and an effective prevention of this Public Health problem established.

Key-words: *endocrine disruptor, obesity, obesogen, pesticides, bisphenol A (BPA), brominated flame retardants, DDT, organochlorines, organotin, phthalates, PCB.*

ÍNDICE

INTRODUÇÃO	- 1 -
Disruptores Endócrinos	- 1 -
Obesidade	- 2 -
METODOLOGIA	- 5 -
DISCUSSÃO	- 5 -
Tecido Adiposo	- 6 -
Obesogêneos	- 6 -
Mecanismos de Ação.....	- 7 -
Epigenética e Genética/Efeitos Transgeracionais.....	- 9 -
Disruptores Endócrinos Obesogênicos.....	- 10 -
Ftalatos.....	- 10 -
Bisfenol A.....	- 11 -
Compostos Organoclorados	- 13 -
Compostos Organosestênicos	- 15 -
Retardantes de chama bromados (BFR's).....	- 15 -
Pesticidas não persistentes	- 16 -
CONCLUSÃO	- 18 -
BIBLIOGRAFIA	- 20 -

INTRODUÇÃO

Disruptores Endócrinos

O Sistema endócrino é um conjunto de várias glândulas que secretam hormonas responsáveis pelo controlo do metabolismo, crescimento e desenvolvimento dos tecidos, pelas funções sexuais e reprodutivas, bem como o sono, humor e outras mudanças fisiológicas.⁽¹⁾

Um disruptor endócrino foi definido pela Environmental Protection Agency (EPA) como um agente exógeno que interfere na síntese, secreção, transporte, metabolismo, ligação ou eliminação de hormonas naturais endógenas presentes no organismo, responsáveis pela homeostasia, reprodução e desenvolvimento dos tecidos.⁽²⁾

Assim, de um ponto de vista fisiológico, os disruptores endócrinos são uma classe estruturalmente diversa de compostos químicos, naturais ou sintéticos, que, através de exposição ambiental ou no desenvolvimento, alteram vários mecanismos do sistema endócrino através do qual o organismo interage com o meio, tendo assim o potencial de induzir efeitos adversos na saúde dos indivíduos ou populações expostas, ou na sua descendência.⁽¹⁻⁴⁾ Estas substâncias estão, então, associadas a alterações das funções metabólicas, reprodutiva, imune e nervosa, estando alguns deles relacionados com a obesidade (obesogénicos). Para além da obesidade, estão envolvidas em doenças crónicas como doenças cardiovasculares, diabetes, anomalias reprodutivas, alterações tiroideias, neoplasias e vários desequilíbrios homeostáticos.^(3, 4)

Os mecanismos através dos quais estas substâncias atuam no sistema endócrino têm sido cada vez mais estudados, e envolvem recetores hormonais nucleares (como os recetores de estrogénios, androgénios, progesterona), não nucleares, não esteroides (como recetores de neurotransmissores), vias enzimáticas envolvidas na biossíntese/metabolismo de esteroides, e múltiplos outros mecanismos.⁽²⁾ Existem evidências crescentes de que os disruptores endócrinos podem alterar a expressão ou imprinting genético durante o desenvolvimento, o que não resulta em alterações ou malformações ao nascer, mas em défices funcionais que podem não se tornar aparentes até mais tarde, quando se manifestam como maior suscetibilidade para a doença.⁽⁵⁾

Segundo a WHO (*World Health Organization*), mais de 800 substâncias químicas utilizadas na vida diária têm propriedades disruptoras do sistema endócrino.^(2, 3) O uso de substâncias químicas sintéticas tem aumentado exponencialmente desde a sua introdução.⁽¹⁾ Destes, um grupo heterogéneo de moléculas atua como disruptores endócrinos, incluindo substâncias químicas sintéticas utilizadas como solventes ou lubrificantes industriais, plásticos, pesticidas, fungicidas, agentes farmacológicos e componentes de produtos de

cuidado pessoal e doméstico. Substâncias químicas naturais encontradas em alimentos, como os fitoestrogêneos, podem também ter propriedades disruptoras.^(4, 6)

As fontes de exposição são diversas e variam largamente em todo o Mundo. As áreas industrializadas são tipicamente contaminadas por um largo espectro de químicos industriais, que podem distribuir-se pelos solos e água e entrar na cadeia alimentar. Assim, a exposição pode ocorrer através da ingestão de água ou alimentos contaminados, contacto dérmico com a substância, através da respiração em ar contaminado, ou contacto com solo contaminado.⁽²⁾ Dado serem ubíquas no ambiente, muitas destas substâncias foram encontradas na maioria da população do Canadá e Estados Unidos da América.^(7, 8)

Obesidade

Excesso de peso e Obesidade foram definidos pela WHO como acumulação excessiva ou anormal de tecido adiposo que representa um risco para a saúde.⁽⁹⁾

A atual epidemia de obesidade, que tem aumentado dramaticamente nas sociedades ocidentais, é considerada um dos maiores problemas de saúde pública enfrentados atualmente nos países desenvolvidos em todo o Mundo.^(10, 11) No entanto, a sua prevalência tem aumentado também entre os países em desenvolvimento.^(12, 13) A WHO declarou que o número total de pacientes obesos no Mundo é agora superior ao número de pacientes mal-nutridos.^(1, 14) A nível mundial, a prevalência da obesidade mais do que duplicou desde 1980, tendo 39% dos adultos excesso de peso e 13% obesidade.⁽¹⁵⁾ Em Portugal, mais de 30% da população infantil e mais de 60% da população adulta apresenta excesso de peso ou obesidade.^(14, 16)

A Diabetes Mellitus tipo 2, hipertensão arterial, dislipidemia, resistência à insulina, aterosclerose, AVC e doença arterial coronária são doenças cardiometabólicas importantes cujo risco e prognóstico é altamente influenciado pela obesidade, sendo necessárias novas abordagens de modo a evitar uma elevada taxa de mortalidade.⁽¹⁷⁾

O início precoce da obesidade ou excesso de peso conduz a diversos problemas de saúde importantes. A curto prazo, está associado a uma maior probabilidade de apresentar, e mais precocemente, outros fatores de risco cardiovasculares, esteatose hepática, alterações musculo-esqueléticas ou respiratórias, bem como patologia psicológica e social.⁽¹⁸⁾ De facto, acompanhando a prevalência de Obesidade infantil, a Diabetes Mellitus tipo 2 tem aumentado dramaticamente em crianças e jovens.⁽³⁾ Para além disso, as crianças com excesso de peso ou obesas têm um risco muito superior de obesidade na vida adulta e morbi-mortalidade associada, mais cedo na vida.^(15, 19, 20) Estima-se que 60% das crianças que se apresentem nestas condições antes da puberdade, manterão, enquanto jovens

adultos, o excesso de peso,⁽²¹⁾ sendo o risco superior (80%) caso um dos progenitores apresente excesso de peso ou obesidade.⁽⁵⁾

A Obesidade é a consequência de um desequilíbrio a longo-prazo entre ingestão calórica e o seu gasto, sendo o excesso maioritariamente depositado na forma de gordura corporal.⁽¹¹⁾ Isto depende em grande parte da dieta e atividade física, no entanto, vários outros fatores podem influenciar este equilíbrio e promover um balanço energético positivo e ganho adiposo.⁽²²⁾ Embora o desequilíbrio entre a ingestão calórica e o seu gasto constitua, então, o mecanismo central da obesidade, a razão para o recente surto não parece estar apenas relacionada com hábitos e estilo de vida (como alimentação excessivamente calórica e sedentarismo), e o facto destes não serem sempre necessários ou suficientes para causar obesidade, sugere o papel de outros fatores na sua etiologia.⁽¹¹⁾ Para além disso, o conceito simplista de que a obesidade pode ser explicada unicamente por esses dois fatores (ingestão e gasto energético por atividade física) é refutado pelo pouco sucesso das intervenções focadas apenas em ambos para reduzir a obesidade,⁽⁵⁾ assim como pelo surto atual de obesidade na primeira infância, período de muito menor influência de ambos os fatores.⁽²³⁾ De igual modo, o ritmo lento das alterações genéticas não fornece uma explicação satisfatória para este surto epidémico em rápida expansão.^(10, 24) O aumento de doenças metabólicas correlaciona-se com mudanças drásticas no ambiente químico, afetado por novas práticas industriais e agrícolas nos últimos 40 anos, o que leva à hipótese de que alguns dos muitos poluentes ambientais com propriedades disruptoras constituam mais um fator de risco *major* na origem da obesidade.^(10, 22, 25, 26)

A deteção de metabolitos e a sinalização hormonal controlam a acumulação e mobilização de lípidos do tecido adiposo em resposta à ingestão de nutrientes e às necessidades calóricas, sendo o próprio tecido adiposo fisiologicamente ativo, regulando e coordenando a homeostasia energética.^(27, 28) Deste modo, diversos fatores podem influenciar o desenvolvimento de obesidade, alterando a fome, saciedade, metabolismo basal, fluxo de hidratos de carbono e lípidos, a regulação da proliferação e diferenciação dos adipócitos e a programação metabólica.⁽²⁷⁾ Dentro dos diversos fatores que controlam o apetite e gasto energético está o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, sendo o núcleo arqueado do hipotálamo o centro regulador dessas funções.⁽²⁶⁾

Deste modo, a obesidade tem etiologia multifatorial, com determinantes hereditários, genéticos, ambientais, metabólicos, comportamentais, culturais e socioeconómicos, os quais interagem e se potenciam.⁽¹⁴⁾

Com a prevalência crescente de obesidade infantil e no adulto, e os desafios a curto e longo prazo associados à gestão desta doença crónica, é imperativo explorar o papel dos disruptores endócrinos como obesogéneos, visto que a avaliação e intervenção precoces e,

principalmente, a prevenção, tornam-se fundamentais para prevenir a expansão desta epidemia e comorbilidades associadas.^(14, 29)

A disrupção endócrina, especialmente em fases precoces do desenvolvimento, parece, então, um mecanismo plausível que pode predispor as crianças, assim como os adultos, para o desenvolvimento de obesidade. Deste modo, pretendo com esta revisão bibliográfica fazer o levantamento das evidências científicas mais recentes relativamente à identificação de potenciais disruptores endócrinos com papel obesogénico, a relação entre a sua exposição e o peso corporal mais tarde na vida, bem como os possíveis mecanismos envolvidos, dado tratar-se de um tema de suma importância pela prevalência crescente da obesidade, nomeadamente infantil, e a sua relação com diversas comorbilidades importantes, bem como a ampla exposição química a que atualmente estamos sujeitos e cujas consequências devem ser avaliadas.

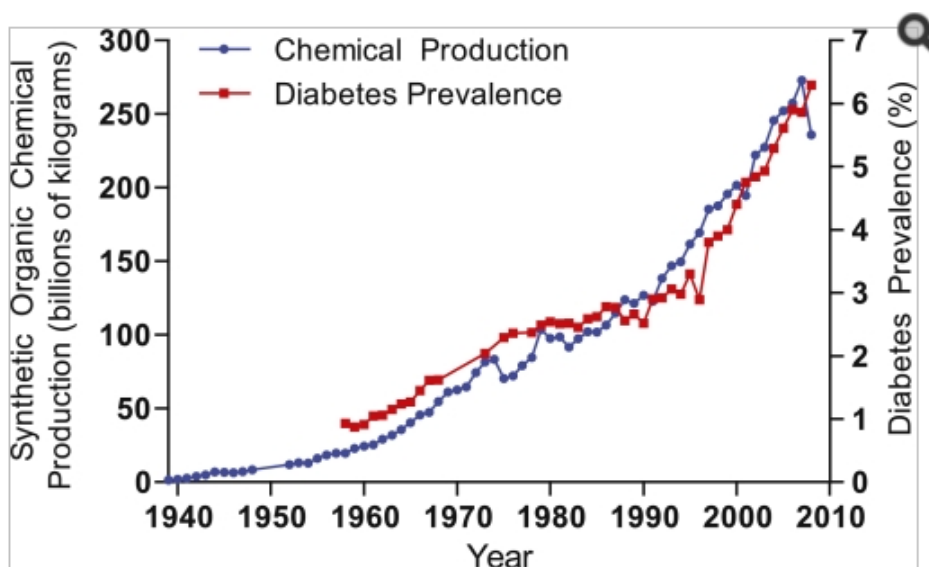


Figura 1: Produção de substâncias químicas sintéticas nos Estados Unidos da América e a prevalência de Diabetes.

Retirado de: Neel BA, Sargis RM. The paradox of progress: environmental disruption of metabolism and the diabetes epidemic. *Diabetes* 2011;60 (7):1838–48.

METODOLOGIA

Para a recolha da informação utilizada na presente revisão bibliográfica foram considerados relevantes os artigos que determinaram efeitos de substâncias químicas com propriedades de disrupção endócrina no crescimento, peso corporal e tecido adiposo, tanto em humanos como em modelos animais ou *in vitro*.

Deste modo, a informação compreendida neste artigo advém de uma pesquisa sistemática em arquivos *online* de artigos publicados (PubMed, MEDLINE, Medscape), utilizando as seguintes palavras-chave: *endocrine disruptor*, *obesity*, *obesogen*, *pesticides*, *bisphenol A* (BPA), *brominated flame retardants*, DDT, *organochlorines*, *organotin*, *phtalates*, PCB. Foram incluídas as referências dos artigos consultados, na respetiva secção.

DISCUSSÃO

O efeito e consequências da exposição a disruptores endócrinos são influenciados por diversos fatores, como a idade durante a exposição (período crítico do desenvolvimento), o período de latência, exposição múltipla (efeito sinérgico), a dose (qualquer exposição tem potencial disruptor), e ainda efeitos transgeracionais (epigenética).^(2, 8) Existe uma maior vulnerabilidade ao efeito disruptor destas substâncias durante o desenvolvimento intrauterino e infância, altura de rápido desenvolvimento dos tecidos e programação metabólica^(4, 9, 12), estando bem definida a influência de eventos precoces no desenvolvimento, fenótipo adulto e risco de doença a longo prazo (paradigma da base desenvolvimental da doença e saúde no adulto).^(12, 20, 30, 31) Deste modo, uma exposição precoce a fatores ambientais nocivos, como os disruptores endócrinos, durante esta “janela” de vulnerabilidade, pode acarretar alterações celulares (como alterações epigenéticas somáticas) responsáveis pela modificação dos processos fisiológicos e, assim, pela suscetibilidade a patologias na idade adulta.⁽³²⁾ Para além disso, os seus mecanismos desintoxicantes ainda não se encontram completamente desenvolvidos, durante esta fase do desenvolvimento.⁽³³⁾ Deste modo, não deixando a exposição na vida adulta de ser um importante fator, revela-se de crucial importância o foco no feto e primeira infância, visto que, tratando-se de um período de extrema sensibilidade à perturbação por químicos com atividade hormonal, os efeitos adversos podem ser mais pronunciados, bem como ocorrer para concentrações das substâncias bem menores do que aquelas consideradas prejudiciais no adulto.⁽³⁾

Tecido Adiposo

O tecido adiposo é um órgão metabolicamente ativo com capacidade de síntese hormonal, desempenhando um papel central na regulação metabólica, do apetite, resposta imune e fertilidade.⁽³⁴⁾ As hormonas produzidas pelo adipócito incluem a leptina e a adiponectina, que regulam o balanço energético, a saciedade e outras funções, como a sensibilidade à insulina, pressão arterial ou aterogénese,^(35, 36) e ainda adipocitocinas com propriedades imunomoduladoras,⁽³⁷⁾ estando os níveis de todas elas envolvidos no desenvolvimento da Síndrome Metabólica.⁽³⁸⁾ O estradiol no tecido adiposo deriva da testosterona através da atividade da aromatase.⁽¹²⁾ A bioatividade dos adipócitos está sob controlo hormonal (insulina, cortisol, hormona do crescimento, hormonas tiroideias, glucagão e estrogénios), e do sistema nervoso autónomo, e a sua diferenciação é também influenciada geneticamente e pelos fatores transcripcionais, como o PPAR (recetor ativado por proliferador de peroxissoma), bem como fatores pró e anti-diferenciação locais (fatores de crescimento, citocinas) e circulantes (insulina, IGF1 – Fator de crescimento semelhante à insulina, GH – hormona do crescimento, TSH – hormona estimulante da tiroide, glicocorticoides).^(6, 39)

Níveis elevados de leptina foram associados com IMC (Índice de Massa Corporal) e perímetro abdominal aumentados, bem como com recém-nascidos grandes para a idade gestacional (GIG) e resistência à insulina.⁽⁴⁰⁻⁴²⁾ Por sua vez, níveis reduzidos de adiponectina foram implicados na resistência à insulina, obesidade, Diabetes Mellitus tipo 2 e Síndrome Metabólica.⁽⁴³⁾

Geralmente, concentrações de estrogénio plasmático a níveis fisiológicos estão associadas com uma redução da ingestão de alimentos e do peso corporal em adultos, no entanto, durante o período crítico do desenvolvimento, os compostos estrogénicos podem ter efeitos inesperados na diferenciação dos adipócitos e no crescimento pós-natal.⁽⁶⁾

Obesogéneos

Obesogéneos podem ser definidos funcionalmente como agentes químicos que regulam inapropriadamente e promovem a acumulação lípidica e a adipogénese, tendo sido implicados como contribuintes para o aumento da prevalência da obesidade.^(27, 44) Podem ainda promover indiretamente a obesidade alterando a taxa metabólica basal, o balanço energético no sentido de favorecer o armazenamento calórico, a flora intestinal e ainda o controlo hormonal do apetite e saciedade.⁽²³⁾

A ação dos obesogéneos prende-se na disrupção de vias críticas do metabolismo lipídico em fases precoces do desenvolvimento, resultando em alterações permanentes no

armazenamento lipídico e homeostasia metabólica, o que influencia a adipogénese, balanço lipídico e obesidade.⁽²³⁾ A exposição durante períodos críticos do desenvolvimento a disruptores endócrinos pode, então, alterar a programação responsável pelo controlo do tecido adiposo, bem como os sistemas reguladores da homeostasia do peso corporal, com impacto no número de adipócitos, ingestão calórica e metabolismo, resultando num *set point* alterado para o peso corporal.^(3, 5) Estes compostos podem assim interferir com a biologia do tecido adiposo e interagir com recetores hormonais, reproduzindo ou antagonizando o efeito de hormonas endógenas, e portanto alterando a programação da sinalização endócrina.⁽¹²⁾

A adipogénese é a diferenciação da linhagem mesodérmica em que as células estaminais mesenquimatosas e a sua descendência mais comprometida dão origem aos adipócitos, tanto durante o desenvolvimento, como nos adultos, para a manutenção do número de adipócitos.⁽²⁸⁾ Estas células localizam-se em nichos perivasculares na maioria dos órgãos, podendo dar origem a diferentes tipos celulares de acordo com a estimulação adequada,⁽⁴⁵⁾ sendo possível que o processo de comprometimento das células estaminais à linhagem de adipócitos seja influenciado pelos disruptores endócrinos.⁽²³⁾

Assim, ao contrário da abordagem clássica da Toxicologia em examinar apenas as altas doses de substâncias químicas ambientais que resultam em efeitos tóxicos agudos, o foco dos efeitos dos disruptores endócrinos baseia-se nas alterações funcionais epigenéticas (por exemplo por disrupção dos sinais hormonais que regulam a diferenciação celular) que resultam em maior suscetibilidade para doenças mais tarde na vida,⁽⁵⁾ ocorrendo em doses bastante mais baixas do que aquelas examinadas classicamente.⁽⁶⁾ Deste modo, os efeitos disruptores podem não se tornar evidentes até muito depois da exposição.⁽¹²⁾

Mecanismos de Ação

Um dos mecanismos biológicos através dos quais os disruptores endócrinos podem promover a obesidade é a ativação dos PPAR (recetores ativados por proliferador de peroxissoma), que cooperam em diferentes órgãos de modo a adaptar a expressão génica a um dado estado metabólico.⁽⁴⁶⁾ O PPAR γ possui um papel crucial na diferenciação e sobrevida dos adipócitos e armazenamento de energia, sendo a sua ativação responsável pela diferenciação de células pré-adiposas em adipócitos.^(13, 47) A adipogénese não ocorre sem a ativação do PPAR γ .⁽⁴⁷⁾ Possui também um papel essencial na regulação da sensibilidade à insulina.⁽⁴⁶⁾ Este encontra-se ativo em células-tronco multipotentes comprometidas à linhagem adiposa durante o desenvolvimento do tecido adiposo. Os obesogénicos podem então atuar direta ou indiretamente na ativação do PPAR γ ou modificando a estrutura da cromatina em fases precoces do desenvolvimento, influenciando, assim, a atividade promotora do PPAR γ ao nível da sua transcrição, e desviando a pool de

células indiferenciadas em direção à linhagem adiposa.⁽⁴⁷⁾ A ativação dos PPAR α estimula a mobilização lipídica, mas pode também ter um efeito obesogénico indireto, visto que a sua ativação pré-natal pode resultar em baixo peso à nascença, um fator de risco conhecido para obesidade mais tarde na vida,⁽²⁶⁾ visto que o efeito hipolipidémico estimulado durante o desenvolvimento fetal pode conduzir a alterações metabólicas a longo prazo.⁽²⁷⁾ Deste modo, pode associar-se ao padrão bifásico de crescimento associado também à restrição nutricional ou *stress* intrauterino, em que existe um baixo peso à nascença, seguido de um período de recuperação do peso e um risco elevado para obesidade a longo prazo.⁽⁴⁸⁾ A mobilização lipídica dependente da estimulação do PPAR α requer exposição contínua, ao contrário do PPAR γ , que pode necessitar de uma única ou episódica exposição para conduzir a alterações permanentes na diferenciação adiposa e aumentar o seu número celular.⁽²⁷⁾

Os disruptores endócrinos podem também estimular os recetores de glicocorticoides (GR) e, visto que estes são centrais na diferenciação dos adipócitos, são capazes de promover a adipogénese através dos GR nas células indiferenciadas, levando à obesidade.⁽⁴⁹⁾

Outro fator possível de disrupção por substâncias químicas é a adiponectina, hormona que aumenta a sensibilidade à insulina e que reduz a inflamação tecidual, de modo que a sua supressão pode conduzir a resistência à insulina e suscetibilidade para a obesidade.⁽⁵⁰⁾

Os adipócitos e seus precursores apresentam recetores de estrogénios, sendo que uma diminuição dos estrogénios circulantes (por exemplo por ooforectomia) conduz a um aumento do peso corporal e do tecido adiposo.⁽⁵⁾ O papel dos estrogénios e androgénios na regulação do peso corporal é também verificado com a Terapia Hormonal de Substituição, ao reverter o aumento ponderal verificado durante a menopausa, e no aumento ponderal relacionado com o tratamento anti-androgénico para o cancro da próstata.⁽⁵¹⁾ Deste modo, os disruptores endócrinos podem promover a obesidade através da interação com recetores estrogénicos ou alterando a função da aromatase (enzima que converte testosterona em estradiol).⁽²⁶⁾ Em ratos deficientes em aromatase, ocorreu hipertrofia e hiperplasia dos adipócitos, sugerindo o papel dos estrogénios na regulação da proliferação dos adipócitos e incorporação dos lípidos.⁽⁵²⁾ No entanto, é necessário ter em conta, relativamente aos disruptores endócrinos com atividade estrogénica, que podem existir respostas não-genómicas por vias não-clássicas, como através do recetor transmembranar GPR30 (em vez dos recetores nucleares ER α e ER β), e ainda o facto de, durante o desenvolvimento fetal, a sensibilidade para a disrupção ser muito superior e conduzir a resultados a longo-prazo diferentes daqueles observados nos adultos.⁽²⁵⁾

Os disruptores endócrinos podem também interferir com os recetores de hormonas tiroideias, assim como com as suas proteínas de transporte, inibindo os seus efeitos.⁽⁵³⁾ As hormonas tiroideias estão intimamente relacionadas com o metabolismo, sendo que a sua elevação acelera o metabolismo, aumenta a lipólise e provoca perda ponderal, sendo o inverso observado com a diminuição dos seus níveis.⁽⁵⁴⁾

A disrupção da atividade de hormonas relacionadas com o balanço energético, como a leptina e a insulina, que desempenham papéis importantes no desenvolvimento e programação metabólica e do apetite, pode também ser central no papel de alguns disruptores endócrinos, tendo sido demonstrado que a formação do circuito do núcleo arqueado do hipotálamo (componente crítico da homeostasia energética) se encontrava alterado nos casos de deficiência de leptina.⁽⁵⁵⁾ A leptina é ainda um regulador do crescimento fetal, estando os níveis diminuídos de leptina ao nascimento associados a um maior risco de obesidade e diabetes.^(56, 57)

Epigenética e Genética - Efeitos Transgeracionais

Modificações epigenéticas são modificações hereditárias que, não envolvendo alterações na sequência primária de DNA, regulam funções celulares cruciais.⁽⁵⁸⁾ As modificações epigenéticas podem afetar a expressão génica durante o desenvolvimento, diferenciação celular e em resposta a estímulos ambientais e, deste modo, alterar o fenótipo do indivíduo.⁽³¹⁾ Dado que estas modificações influenciam os padrões de expressão génica específicos de linhagem, representam um mecanismo possível de disrupção do normal desenvolvimento e homeostasia por fatores ambientais.⁽³¹⁾

A metilação do DNA foi proposta como o mecanismo chave de doenças do adulto com origem durante o desenvolvimento, tal como a obesidade.⁽⁵⁸⁾ Estas alterações no DNA podem também explicar os efeitos transgeracionais da exposição a substâncias químicas bem como a défices nutricionais.⁽⁵⁹⁾ Outras alterações epigenéticas incluem desacetilação das histonas e alteração da função mitocondrial.⁽⁶⁰⁾

Diversos estudos revelaram que os genes podem ser epigeneticamente modificados após exposição durante o desenvolvimento a disruptores endócrinos.⁽³⁾ Os fenótipos influenciados pelos disruptores endócrinos podem, então, ser transmitidos às gerações seguintes através dessas alterações epigenéticas tal como a metilação do DNA ou modificação das histonas, sendo possível que ocorram também alterações genéticas afetando a sequência de DNA.^(5, 12, 23) É possível que ambos os mecanismos cooperem e interajam, tendo sido observado que alterações epigenéticas aumentam a taxa de mutações espontâneas em regiões próximas, e que mutações das bases nucleotídicas no DNA estão associadas a alterações epigenéticas na mesma região.^(61, 62) A regulação epigenética da

expressão génica pode também ser alterada em resposta a exposições ambientais ao longo da vida adulta.⁽¹¹⁾

Vários genes têm sido implicados na etiologia da obesidade, sendo que o seu efeito pode então ser modificado por mecanismos epigenéticos.^(11, 63) Por exemplo, mutações no gene da leptina e da melanocortina causam obesidade, e ambos os genes possuem regiões de metilação através das quais a sua expressão pode ser controlada.⁽⁶⁴⁾

Disruptores Endócrinos Obesogénicos

Os disruptores endócrinos com propriedades obesogénicas correspondem a uma variedade de classes químicas, incluindo pesticidas, substâncias utilizadas em materiais plásticos e outros produtos industriais e poluentes.⁽²⁵⁾ Estes estão dispersos no ambiente e a exposição a vários deles é praticamente ubiquitária.^(13, 65) Podem ser encontrados virtualmente em qualquer região do mundo e, para além de alguns deles serem persistentes no ambiente, muitos tem a capacidade de bio-acumular em tecidos orgânicos animais e humanos, nomeadamente no tecido adiposo.⁽⁶⁶⁾ No entanto, mesmo as substâncias não persistentes, que podem ser degradadas no ambiente ou no organismo, podem ter efeitos nocivos permanentes na saúde, especialmente se ocorrem em períodos críticos do desenvolvimento.⁽²⁵⁾

Ftalatos

Os ftalatos são químicos industriais ubiqüitários utilizados como plastificantes, solventes, lubrificantes e estabilizantes em produtos como brinquedos, equipamento médico e medicamentos, cosméticos, invólucros alimentares, paredes e pavimentos.^(13, 67) A exposição humana decorre principalmente da dieta, dado que os ftalatos são facilmente libertados da embalagem para os próprios produtos, e ainda através de contacto dérmico ou inalação de ar contaminado.⁽¹³⁾ Uma vez no organismo, os ftalatos são metabolizados e excretados geralmente na urina, mas também nas fezes, não tendo tendência para a bio-acumulação conhecida.^(13, 26)

Foi demonstrada uma correlação positiva entre vários metabolitos dos ftalatos e a circunferência abdominal, IMC e resistência à insulina em adultos.^(13, 68)

A associação com diversos outcomes relativos à obesidade está relacionada em grande parte com a ativação do PPAR γ , aumentando a conversão adiposa, acumulação lipídica e sensibilidade à insulina.^(10, 46, 47, 69) Os disruptores endócrinos e seus metabolitos podem afetar diferentes isoformas do PPAR, como é o caso da classe dos ftalatos, em que o Di(2-etilhexil)ftalato (DEHP) pode ativar o PPAR α , enquanto o seu metabolito mono(2-

etilhexil)ftalato (MEHP) pode ter ação sobre o PPAR γ .^(46, 47) Exposição a DEHP, em doses ambientalmente relevantes, durante a gestação em ratos, levou a um aumento do peso corporal e do tecido adiposo visceral nas progenitoras e descendência, bem como um aumento da transcrição dos PPAR e dos valores de lípidos e de glicose séricos.^(69, 70)

Vários estudos sugeriram também efeitos anti-androgénicos e alteração da função tiroideia, sendo que ambos podem ter um papel na distribuição adiposa e obesidade.^(71, 72) Os ftalatos foram ainda associados a uma redução da atividade da aromatase.⁽⁷³⁾ A exposição fetal ou perinatal a ftalatos conduz a uma alteração na regulação transcripcional da esteroidogénese testicular, reduzindo a síntese de androgénios, que é por si só um fator obesogénico.^(51, 74)

Num estudo observacional transversal de grandes dimensões, o nível de diversos metabolitos dos ftalatos na urina correlacionou-se (dependendo do metabolito) com ativação do PPAR, efeitos anti-androgénicos e inibição da função tiroideia, bem como com maior IMC e perímetro abdominal, sendo o efeito mais notório no sexo masculino (coerente com o efeito anti-androgénico de vários metabolitos) e nos adultos. A diferença entre géneros e faixas etárias pode dever-se à variação hormonal endógena, que depende dessas variáveis e pode alterar o efeito dos disruptores endócrinos.⁽¹³⁾ Estudos observacionais em crianças relataram também uma associação entre os níveis de ftalatos na urina e o peso corporal, bem como o perímetro abdominal.^(75, 76) No entanto, não estão ainda disponíveis estudos longitudinais que avaliem a exposição precoce a ftalatos com o crescimento a longo-prazo.

Bisfenol A

O Bisfenol A (BPA) é um xenoestrogénio lipofílico, que se acumula no tecido adiposo, representando uma das substâncias químicas mais produzidas no Mundo.^(77, 78) Sendo um componente principal dos materiais plásticos, o BPA causa uma exposição generalizada através dos recipientes alimentares, compósitos dentários ou ar contaminado, visto que facilmente migra do material para os alimentos, bebidas ou ar através do aquecimento, sendo que a dieta corresponde à maioria das fontes de exposição.⁽⁷⁹⁾ A exposição a esta substância é praticamente ubiquitária, tendo sido detetada na urina de 92,6% das pessoas com mais de 6 anos de idade, num estudo de grandes dimensões nos Estados Unidos da América.⁽⁶⁵⁾ Apesar de ser rapidamente excretado na urina, os seus níveis são detetados no tecido adiposo, devido à sua propriedade lipofílica, e as concentrações urinárias não diminuem rapidamente com o jejum, o que sugere a sua acumulação em compartimentos biológicos, como o tecido adiposo.⁽⁸⁰⁾

O BPA tem uma afinidade inferior à do estradiol para os recetores estrogénicos nucleares ER α e ER β , mas igual afinidade para os recetores membranares, despoletando cascatas de sinalização em concentrações muito baixas, podendo alguns dos seus metabolitos apresentar uma atividade ainda superior.^(6, 78) Ao ligar-se aos recetores de estrogénios, despoleta efeitos alternativos por vias não nucleares,^(6, 81) estando estes diferentes trajetos associados com a alteração do transporte de glicose (aumenta o *uptake* de glicose nos adipócitos por aumento do transportador de glicose 4 - GLUT4) e do metabolismo lipídico e, em doses ambientais relevantes, inibe a libertação de adipocinas protetoras do desenvolvimento da Síndrome Metabólica.^(50, 82, 83) De facto, foi observada uma relação inversa entre os níveis de exposição fetal a BPA e os níveis de adiponectina, o que demonstra um risco mais elevado para obesidade.⁽⁷⁾ O BPA pode afetar a atividade estrogénica endógena, interrompendo a ligação original aos recetores estrogénicos nucleares.⁽¹⁸⁾ Para além destas propriedades, o BPA pode também estimular a adipogénese através da ativação dos recetores de glicocorticoides,⁽⁴⁹⁾ estando ainda relacionado com a inibição da ligação entre as hormonas tiroideias e os seus recetores.⁽⁵³⁾

O BPA representa uma das substâncias químicas cuja exposição durante o desenvolvimento se encontra associada ao desenvolvimento de obesidade e hiperlipidemia.⁽¹²⁾

Vários estudos *in vitro* indicaram que baixas concentrações de BPA estimularam a diferenciação dos adipócitos e acumulação lipídica, de forma dose-dependente, e está associado com o aumento da expressão génica de fatores de transcrição adipogénicos nos pré-adipócitos, através de vias não-genómicas.⁽⁸⁴⁻⁸⁶⁾

Estudos experimentais em ratos confirmaram que a exposição a BPA em baixas doses (inferiores à exposição humana) durante o período peri-natal resulta em aumento do peso corporal, hiperlipidemia e expressão aumentada de genes adipogénicos bem como alteração da homeostasia da glicose, causando hiperinsulinemia e consequente resistência à insulina.^(83, 87, 88) Estes efeitos ocorreram para doses muito inferiores na descendência, em comparação com as progenitoras.⁽⁸⁸⁾ Foram observadas diferenças nos efeitos da exposição a BPA relacionadas com o género, sendo estes mais consistentemente relatados no sexo feminino, o que pode relacionar-se com o metabolismo do BPA por glucuronidação associada aos androgénios no fígado, bem como pelo facto da síntese e função estrogénica, assim como a distribuição dos recetores estrogénicos, variar entre o sexo feminino e masculino.^(77, 89)

Os níveis urinários de BPA foram associados com obesidade geral e central tanto em adultos como em crianças e adolescentes, em estudos transversais.⁽⁹⁰⁾ Um estudo de coorte associou a exposição pré-natal a BPA com aumento do perímetro abdominal e do IMC nas

crianças.⁽⁹¹⁾ Para além da obesidade visceral e perímetro abdominal, a exposição a BPA correlacionou-se com níveis plasmáticos de triglicerídeos aumentados, alteração da homeostasia da glicose e elevação dos marcadores inflamatórios.⁽⁷⁷⁾ Foi demonstrado o efeito do período em que ocorre a exposição, tendo o período perinatal uma vulnerabilidade muito superior, e as diferenças dependentes da idade nas consequências metabólicas podem ser responsáveis por diferentes efeitos do BPA na saúde humana.⁽⁷⁷⁾

Compostos Organoclorados

Os compostos organoclorados resultam da adição de átomos de cloro a cadeias orgânicas e fazem parte do grupo de Poluentes Orgânicos Persistentes (POP's).⁽⁹²⁾ Deste grupo fazem parte as dioxinas (que incluem as Dibenzodioxinas Policloradas (PCDD's), os Dibenzofuranos Policlorados (PCDF's) semelhantes a dioxina e os Bifenis Policlorados (PCB's) semelhantes a dioxina), assim como os PCB's não semelhantes a dioxina e os pesticidas DDT (diclorodifenil-tricloroetileno), Diclorodifenil-dicloroetileno (DDE) e Hexaclorobenzeno (HCB).⁽²⁵⁾

Os PCB's resultam da adição de átomos de cloro ao bifenil, tendo sido principalmente usados em fluidos congelantes ou dielétricos, e também em lubrificantes e plastificantes. No entanto, a sua produção foi proibida na Europa em 1985, devido a preocupações em relação aos seus efeitos nocivos para a saúde.⁽²⁶⁾ Ainda assim, são muito persistentes no ambiente e, por serem extremamente hidrofóbicos e lipofílicos, têm tendência a acumular-se no tecido adiposo de animais e humanos, podendo ainda existir contaminação ativa por material elétrico antigo ou através da cadeia alimentar, por consumo de carne e peixe contaminados.^(66, 92)

Estudos in vitro demonstraram que os PCB's não semelhantes às dioxinas aumentam a proliferação e diferenciação dos adipócitos, através de um mecanismo diferente da ativação dos PPAR,^(93, 94) enquanto que aqueles semelhantes às dioxinas promovem a adipogénese através do aumento da expressão do PPAR.⁽³³⁾ No entanto, os estudos observacionais prospetivos apresentam resultados mais controversos, sendo que muitos não descreveram relação entre IMC, peso ou altura e a exposição a PCB⁽⁹⁵⁻⁹⁷⁾, enquanto que outros relataram uma associação positiva entre o IMC em crianças e os níveis de PCB encontrados no cordão umbilical, sendo os efeitos dose-dependentes.^(92, 98)

O DDT, DDE e HCB fazem parte do grupo de pesticidas organoclorados, estando a sua produção proibida, ou restringida, na maioria dos países desenvolvidos.⁽²⁵⁾ No entanto, a exposição a baixas doses destas substâncias continua a ocorrer, principalmente pela cadeia

alimentar, visto que possuem as mesmas características persistentes e lipofílicas dos PCB's.⁽⁹²⁾ O DDT é ainda utilizado como inseticida para controle de vetores em países em desenvolvimento.⁽²⁶⁾

Vários estudos associaram a exposição pré-natal a estes pesticidas persistentes com crescimento intrauterino pós-natal e IMC durante a vida aumentados.⁽⁹⁸⁻¹⁰¹⁾

O DDE, metabolito do DDT (diclorodifenil-tricloroetileno), foi associado a uma redução da atividade da aromatase,^(26, 102) e a efeitos anti-androgênicos, estrogênicos e antiestrogênicos.⁽¹⁸⁾ Tal como o PCB, estimulam a proliferação e diferenciação dos adipócitos, sem efeito sobre os PPAR.⁽⁹³⁾

O DDE e HCB foram ambos associados com crescimento acelerado nos primeiros meses de vida e excesso de peso precoce na infância, sendo que o gênero da criança e a duração do aleitamento exclusivo podem modificar os efeitos da exposição a DDE, tal como o IMC materno pré-gravidez pode influenciar os efeitos do HCB.⁽⁹⁹⁾ Num estudo, a exposição a DDE duplicou o risco de crescimento acelerado nos primeiros meses de vida, em filhos de mães com peso normal.⁽¹⁰¹⁾ A exposição pré-natal a DDE, parece contribuir para o desenvolvimento de obesidade em mulheres adultas.⁽⁹⁵⁾ Os pesticidas organoclorados foram ainda associados em estudos epidemiológicos a incidência aumentada de Síndrome Metabólica, resistência à insulina e Diabetes.⁽¹⁰³⁾ Um estudo demonstrou o efeito dose-dependente da exposição a HCB, sendo que o grupo de crianças com alta exposição apresentou o dobro do risco para obesidade, relativamente ao grupo de baixa exposição.⁽¹⁰⁰⁾

As dioxinas podem ser produzidas através de fontes naturais, como erupções vulcânicas ou incêndios florestais, mas são principalmente criadas através da atividade humana na produção de outros organoclorados, de plásticos de PVC ou de papel branqueado.⁽²⁵⁾ Dada a sua lipossolubilidade, rapidamente se acumulam no tecido adiposo e contaminam toda a cadeia alimentar.⁽¹⁰⁴⁾

As dioxinas e os compostos semelhantes às dioxinas podem promover a adipogénese por estimulação da expressão do PPAR.⁽¹⁸⁾

Foi demonstrado que o TCDD (Tetraclorodibenzo-p-dioxina), um tipo de PCDD e uma das dioxinas mais tóxicas, induz alterações complexas nas enzimas do stress oxidativo nos adipócitos e podem conduzir a resistência à insulina por supressão da adiponectina.^(104, 105) Esta substância não é rapidamente metabolizada nem excretada, possuindo uma semi-vida no organismo humano de aproximadamente 8 anos.⁽²⁵⁾ A exposição a dioxinas em altas doses foi associada, num estudo transversal, a obesidade central, bem como a resistência à insulina.⁽¹⁰⁶⁾ No entanto, escasseiam estudos que avaliem o efeito das dioxinas no peso corporal em humanos.

Compostos Organosestânicos

Os compostos organoestânicos, caracterizados por um átomo de estanho ligado a uma cadeia orgânica, são utilizados em tintas anti-ferrugem (principalmente em barcos), como preservantes de madeira, plastificantes, como estabilizadores nos plásticos de PVC, microbicidas em sistemas de água e fungicidas em alimentos.^(27, 107) A exposição humana decorre principalmente da ingestão de marisco ou peixes marinhos, através de culturas contaminadas pelo seu uso como fungicida, ou ainda produtos contaminados por plásticos de PVC, como canos de água ou invólucros alimentares.^(31, 108)

Foi demonstrado que o TBT (tributil-estanho), um composto organoestânico, conduz à acumulação excessiva de tecido adiposo, mesmo na presença de dieta e atividade física adequadas.⁽¹⁰⁷⁾ Foi associado à indução da diferenciação de células estromais multipotentes preferencialmente em adipócitos, atuando através do PPAR γ , do qual é um agonista altamente seletivo e potente.^(26, 27, 47, 109) De facto, foi demonstrado que a ativação do PPAR γ é necessária para a ocorrência dos efeitos obesogénicos do TBT.⁽³¹⁾ Esta substância causa também uma diminuição da atividade da aromatase P450, com um conseqüente decréscimo nos níveis de estrogénios.⁽¹⁰⁸⁾

Verificou-se em estudos que a exposição pré-natal a TBT em ratos se associou com hiperplasia e hipertrofia do tecido adiposo mais tarde na vida, e que as células estromais multipotentes desses animais apresentavam um compromisso aumentado com a linhagem adiposa, quando comparados com controlos, para níveis de exposição comparáveis ao consumo diário tolerado por humanos.^(108, 110) A exposição a este composto foi também associada a esteatose hepática não alcoólica, e os seus efeitos foram transgeracionais, por imprinting epigenético nas células estromais multipotentes.⁽¹¹⁰⁾ O seu efeito como disruptor é dose e tempo-dependente.^(111, 112) No entanto, são escassos os estudos observacionais em humanos, tendo um estudo de coorte associado a exposição a TBT a crescimento acelerado nos primeiros meses de vida.⁽¹¹³⁾

Retardantes de chama bromados (BFR's)

Este grupo de substâncias químicas, que inclui os éteres difenílicos polibromados (PBDE's), os hexabromociclododecanos (HBCD's), os bifenis polibromados (PBB's) e o tetrabromobisfenol A (TBBPA), é utilizado para prevenir e retardar a combustão, sabendo-se que são persistentes e tendem à bio-acumulação, pela sua característica hidrofóbica.^(114, 115) São, por exemplo, aplicados em equipamento elétrico, roupa ou mobília, podendo entrar no meio ambiente durante os processos de produção, eliminação ou reciclagem.⁽¹¹⁴⁾ As

principais fontes de exposição humana são os ambientes fechados, dieta e exposição ocupacional.⁽¹¹⁶⁾

Estudos in vitro demonstraram a capacidade dos BFR's em competir com a tiroxina na ligação à proteína de transporte, transtiretina, podendo significar efeitos disruptores da função tiroideia in vitro.⁽¹¹⁷⁾ O BDE-47 foi associado à indução da diferenciação de adipócitos de forma dose-dependente.⁽¹¹¹⁾

A exposição de ratos a deca-BDE durante a gestação conduziu a disrupção metabólica global, com alteração da função tiroideia e do metabolismo lipídico, nas progenitoras, e a inibição do crescimento e desenvolvimento fetal, fator de risco para obesidade futura.⁽¹¹⁸⁾ Noutro estudo, a exposição de ratos a PBDE antes e durante a gestação conduziu a um aumento do peso corporal não dose-dependente na descendência, bem como redução dos níveis das hormonas tiroideias, com níveis de exposição, no entanto, superiores àqueles da exposição humana.⁽¹¹⁹⁾ Alguns estudos observacionais associaram baixo peso à nascença com exposição a BFR's, mas sem avaliação dos resultados mais tarde na vida.^(120, 121)

Pesticidas não persistentes

A exposição materna a pesticidas não persistentes durante a gravidez inicial foi associada com alterações do crescimento na descendência, tanto pré como pós-natal.⁽²⁰⁾ A associação foi bifásica, com baixo peso ao nascimento seguido de um aumento excessivo de gordura corporal até à idade escolar, sendo o efeito dose dependente. Foram também descritas alterações nos níveis de TSH e IGF-1, estando a última diminuída apenas no sexo feminino.⁽²⁰⁾ A IGF-1 tem um importante papel na sensibilidade à insulina e homeostasia da glicose, sendo que níveis diminuídos predizem um risco aumentado de progressão para intolerância à glicose e Diabetes Mellitus tipo 2.⁽¹²²⁾

Em diversos estudos, o efeito disruptor dos pesticidas foi potenciado pelos hábitos tabágicos maternos durante a gravidez.^(20, 98)

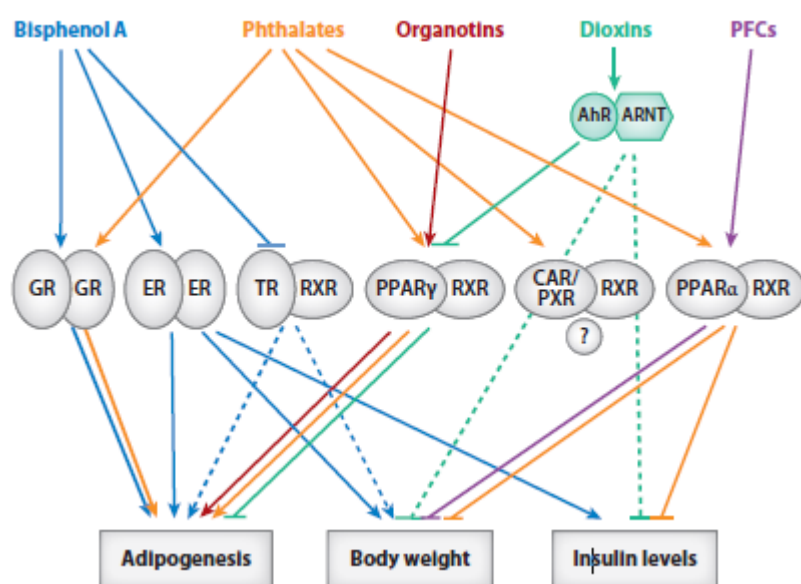


Figura 2: Os disruptores endócrinos interagem com diferentes recetores hormonais, incluindo a superfamília de Recetores Nucleares, através dos quais exercem os seus efeitos disruptores. GR – Recetores de glicocorticoides, ER – Recetores de estrogénios, TR – recetor de hormonas tiroideias.

Retirado de: Desvergne B, Feige JN, Casals-Casas C. PPAR-mediated activity of phthalates: A link to the obesity epidemic? *Molecular and cellular endocrinology*. 2009;304(1-2):43-8.

CONCLUSÃO

A Obesidade é uma doença crônica multifatorial cuja prevalência tem aumentado drasticamente em todo o Mundo, tendo mais do que duplicado nos últimos 30 anos. Está associada a morbimortalidade muito significativa, estando envolvida na patogênese de diversas doenças, como a Diabetes Mellitus tipo 2, hipertensão arterial, dislipidemia, aterosclerose, doença arterial coronária e cerebrovascular. Deste modo, é atualmente considerada um dos maiores problemas de Saúde Pública.

O aumento da sua prevalência verificado nos últimos anos, nomeadamente na população infantil, e a sua correlação com mudanças drásticas no ambiente químico concomitantes, levam-nos à hipótese de que muitas das substâncias químicas a que estamos expostos possuam propriedades disruptoras que contribuam para a patogênese da obesidade. Deste modo, o paradigma atual, que considera a dieta e atividade física como os únicos fatores causais desta patologia, deve ser reavaliado e incluir os diversos outros fatores que são responsáveis pela atual epidemia, de modo a que a prevenção possa ser feita do modo mais eficaz.

Várias substâncias químicas foram implicadas como tendo propriedades obesogêneas, contribuindo assim para a atual epidemia. Das abordadas na presente revisão, as que apresentaram efeitos no peso corporal, consistentes entre vários estudos, foram os ftalatos, o bisfenol A e os pesticidas DDT, DDE e HCB. Os bifenis policlorados apresentaram resultados contraditórios em vários estudos. No caso das dioxinas, compostos organo-estânicos e retardantes de chama bromados, os estudos observacionais são escassos, apesar de apresentarem efeitos bem comprovados na adipogênese *in vitro* e em estudos experimentais com animais, sendo, por isso, necessários estudos posteriores que avaliem os seus efeitos em humanos.

Uma parte significativa dos resultados foi obtida através de estudos transversais, o que demonstra a necessidade de realização de estudos longitudinais, para que seja possível a exclusão da causalidade reversa, bem como estudos experimentais para o esclarecimento dos mecanismos moleculares da atividade dos disruptores endócrinos relativamente ao metabolismo. Até à data, os mecanismos de ação através dos quais cada disruptor endócrino atua na promoção da obesidade ainda não se encontram completamente esclarecidos, existindo, no entanto, dados acerca de algumas dessas vias e que foram abordadas nesta revisão.

Para além dos efeitos isolados de cada um dos disruptores endócrinos, devem ainda ser avaliados possíveis efeitos aditivos e sinérgicos da combinação de vários deles no organismo.

Os resultados inconsistentes entre vários estudos podem dever-se a diferenças na população do estudo, no seu protocolo, nos níveis, meio ou altura da exposição, altura em que foram medidos os resultados, bem como fatores confundidores medidos ou não.

A identificação e caracterização dos disruptores endócrinos com propriedades obesogêneas reveste-se, então, de uma importância fundamental para que sejam esclarecidas as dúvidas relativamente à segurança da sua utilização e reguladas as doses de exposição seguras para cada um deles. Visto que o recente surto de obesidade, nomeadamente na população infantil e na primeira infância, altura de menor influência da diáde exercício físico e dieta, pode ser também explicado pela exposição a estas substâncias, o seu controlo pode assim evitar alguma da morbimortalidade associada à obesidade. Esta, para além de representar um grande problema de Saúde Pública no adulto, é ainda mais importante na população infantil, por se associar a uma elevada probabilidade de se manter na vida adulta e, portanto, a um muito longo período de exposição aos efeitos da obesidade no organismo e das suas consequências, revestindo-se assim de uma grande influência na qualidade de vida e sobrevida dos indivíduos.

BIBLIOGRAFIA

1. Maqbool F, Mostafalou S, Bahadar H, Abdollahi M. Review of endocrine disorders associated with environmental toxicants and possible involved mechanisms. *Life sciences*. 2016;145:265-73.
2. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocrine reviews*. 2009;30(4):293-342.
3. Newbold RR, Padilla-Banks E, Snyder RJ, Phillips TM, Jefferson WN. Developmental exposure to endocrine disruptors and the obesity epidemic. *Reproductive toxicology* (Elmsford, NY). 2007;23(3):290-6.
4. Khalil N, Chen A, Lee M. Endocrine disruptive compounds and cardio-metabolic risk factors in children. *Current opinion in pharmacology*. 2014;19:120-4.
5. Heindel JJ. Endocrine disruptors and the obesity epidemic. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2003;76(2):247-9.
6. Vom Saal FS, Nagel SC, Coe BL, Angle BM, Taylor JA. The estrogenic endocrine disrupting chemical bisphenol A (BPA) and obesity. *Molecular and cellular endocrinology*. 2012;354(1-2):74-84.
7. Ashley-Martin J, Dodds L, Arbuckle TE, Ettinger AS, Shapiro GD, Fisher M, et al. A birth cohort study to investigate the association between prenatal phthalate and bisphenol A exposures and fetal markers of metabolic dysfunction. *Environmental health : a global access science source*. 2014;13:84.
8. Woodruff TJ, Zota AR, Schwartz JM. Environmental chemicals in pregnant women in the United States: NHANES 2003-2004. *Environmental health perspectives*. 2011;119(6):878-85.
9. Choi J, Eom J, Kim J, Lee S, Kim Y. Association between some endocrine-disrupting chemicals and childhood obesity in biological samples of young girls: a cross-sectional study. *Environmental toxicology and pharmacology*. 2014;38(1):51-7.
10. Desvergne B, Feige JN, Casals-Casas C. PPAR-mediated activity of phthalates: A link to the obesity epidemic? *Molecular and cellular endocrinology*. 2009;304(1-2):43-8.
11. Dhurandhar EJ, Keith SW. The aetiology of obesity beyond eating more and exercising less. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2014;28(4):533-44.
12. Latini G, Gallo F, Iughetti L. Toxic environment and obesity pandemic: is there a relationship? *Italian journal of pediatrics*. 2010;36:8.

13. Hatch EE, Nelson JW, Qureshi MM, Weinberg J, Moore LL, Singer M, et al. Association of urinary phthalate metabolite concentrations with body mass index and waist circumference: a cross-sectional study of NHANES data, 1999-2002. *Environmental health : a global access science source*. 2008;7:27.
14. Camarinha B, Graca P, Nogueira PJ. [Prevalence of Pre-Obesity/Obesity in Pre and Basic School Children at Vila Nova de Gaia, Portugal]. *Acta medica portuguesa*. 2016;29(1):31-40.
15. Marques A, de Matos MG. Trends in prevalence of overweight and obesity: are Portuguese adolescents still increasing weight? *International journal of public health*. 2016;61(1):49-56.
16. Sardinha LB, Santos DA, Silva AM, Coelho-e-Silva MJ, Raimundo AM, Moreira H, et al. Prevalence of overweight, obesity, and abdominal obesity in a representative sample of Portuguese adults. *PloS one*. 2012;7(10):e47883.
17. Maqbool F, Safavi M, Bahadar H, Rahimifard M, Niaz K, Abdollahi M. Discovery Approaches for Novel Dyslipidemia Drugs. *Current drug discovery technologies*. 2015;12(2):90-116.
18. Liu Y, Peterson KE. Maternal Exposure to Synthetic Chemicals and Obesity in the Offspring: Recent Findings. *Current environmental health reports*. 2015;2(4):339-47.
19. Reilly JJ, Kelly J. Long-term impact of overweight and obesity in childhood and adolescence on morbidity and premature mortality in adulthood: systematic review. *International journal of obesity (2005)*. 2011;35(7):891-8.
20. Wohlfahrt-Veje C, Main KM, Schmidt IM, Boas M, Jensen TK, Grandjean P, et al. Lower birth weight and increased body fat at school age in children prenatally exposed to modern pesticides: a prospective study. *Environmental health : a global access science source*. 2011;10:79.
21. Wijnhoven TM, van Raaij JM, Sjoberg A, Eldin N, Yngve A, Kunesova M, et al. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative: School nutrition environment and body mass index in primary schools. *International journal of environmental research and public health*. 2014;11(11):11261-85.
22. Tremblay A, Chaput JP. About unsuspected potential determinants of obesity. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*. 2008;33(4):791-6.
23. Janesick AS, Shioda T, Blumberg B. Transgenerational inheritance of prenatal obesogen exposure. *Molecular and cellular endocrinology*. 2014;398(1-2):31-5.
24. Bartke A, Sun L, Fang Y, Hill C. Growth hormone actions during development influence adult phenotype and longevity. *Experimental gerontology*. 2016.

25. Casals-Casas C, Desvergne B. Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. *Annual review of physiology*. 2011;73:135-62.
26. de Cock M, van de Bor M. Obesogenic effects of endocrine disruptors, what do we know from animal and human studies? *Environment international*. 2014;70:15-24.
27. Grun F, Blumberg B. Endocrine disrupters as obesogens. *Molecular and cellular endocrinology*. 2009;304(1-2):19-29.
28. Cristancho AG, Lazar MA. Forming functional fat: a growing understanding of adipocyte differentiation. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2011;12(11):722-34.
29. Langley-Evans SC, Moran VH. Childhood obesity: risk factors, prevention and management. *Maternal & child nutrition*. 2014;10(4):453-5.
30. Gluckman PD, Hanson MA, Beedle AS. Early life events and their consequences for later disease: a life history and evolutionary perspective. *American journal of human biology : the official journal of the Human Biology Council*. 2007;19(1):1-19.
31. Kirchner S, Kieu T, Chow C, Casey S, Blumberg B. Prenatal exposure to the environmental obesogen tributyltin predisposes multipotent stem cells to become adipocytes. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md)*. 2010;24(3):526-39.
32. Chevalier N, Fenichel P. [Endocrine disruptors: A missing link in the pandemy of type 2 diabetes and obesity?]. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*. 2016;45(1):88-97.
33. Casals-Casas C, Feige JN, Desvergne B. Interference of pollutants with PPARs: endocrine disruption meets metabolism. *International journal of obesity (2005)*. 2008;32 Suppl 6:S53-61.
34. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nature reviews Immunology*. 2006;6(10):772-83.
35. Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived protein adiponectin in human disease: an update. *Mini reviews in medicinal chemistry*. 2010;10(9):856-69.
36. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2002;26(11):1407-33.
37. Zhang H, Cui J, Zhang C. Emerging role of adipokines as mediators in atherosclerosis. *World journal of cardiology*. 2010;2(11):370-6.
38. Shah A, Mehta N, Reilly MP. Adipose inflammation, insulin resistance, and cardiovascular disease. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2008;32(6):638-44.
39. Siviero-Miachon AA, Spinola-Castro AM, Guerra-Junior G. Adiposity in childhood cancer survivors: insights into obesity physiopathology. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2009;53(2):190-200.

40. Monti V, Carlson JJ, Hunt SC, Adams TD. Relationship of ghrelin and leptin hormones with body mass index and waist circumference in a random sample of adults. *Journal of the American Dietetic Association*. 2006;106(6):822-8; quiz 9-30.
41. Karakosta P, Chatzi L, Plana E, Margioris A, Castanas E, Kogevinas M. Leptin levels in cord blood and anthropometric measures at birth: a systematic review and meta-analysis. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2011;25(2):150-63.
42. Walsh JM, Byrne J, Mahony RM, Foley ME, McAuliffe FM. Leptin, fetal growth and insulin resistance in non-diabetic pregnancies. *Early human development*. 2014;90(6):271-4.
43. Otani K, Ishihara S, Yamaguchi H, Murono K, Yasuda K, Nishikawa T, et al. Adiponectin and colorectal cancer. *Surgery today*. 2016.
44. Watt J, Schlezinger JJ. Structurally-diverse, PPARgamma-activating environmental toxicants induce adipogenesis and suppress osteogenesis in bone marrow mesenchymal stromal cells. *Toxicology*. 2015;331:66-77.
45. Bianco P. Back to the future: moving beyond "mesenchymal stem cells". *Journal of cellular biochemistry*. 2011;112(7):1713-21.
46. Feige JN, Gelman L, Rossi D, Zoete V, Metivier R, Tudor C, et al. The endocrine disruptor monoethyl-hexyl-phthalate is a selective peroxisome proliferator-activated receptor gamma modulator that promotes adipogenesis. *The Journal of biological chemistry*. 2007;282(26):19152-66.
47. Janesick A, Blumberg B. Minireview: PPARgamma as the target of obesogens. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2011;127(1-2):4-8.
48. Levin BE. Metabolic imprinting: critical impact of the perinatal environment on the regulation of energy homeostasis. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*. 2006;361(1471):1107-21.
49. Sargis RM, Johnson DN, Choudhury RA, Brady MJ. Environmental endocrine disruptors promote adipogenesis in the 3T3-L1 cell line through glucocorticoid receptor activation. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2010;18(7):1283-8.
50. Hugo ER, Brandebourg TD, Woo JG, Loftus J, Alexander JW, Ben-Jonathan N. Bisphenol A at environmentally relevant doses inhibits adiponectin release from human adipose tissue explants and adipocytes. *Environmental health perspectives*. 2008;116(12):1642-7.
51. Kintzel PE, Chase SL, Schultz LM, O'Rourke TJ. Increased risk of metabolic syndrome, diabetes mellitus, and cardiovascular disease in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Pharmacotherapy*. 2008;28(12):1511-22.

52. Jones ME, Thorburn AW, Britt KL, Hewitt KN, Misso ML, Wreford NG, et al. Aromatase-deficient (ArKO) mice accumulate excess adipose tissue. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2001;79(1-5):3-9.
53. Rubin BS, Soto AM. Bisphenol A: Perinatal exposure and body weight. *Molecular and cellular endocrinology*. 2009;304(1-2):55-62.
54. Ruminska M, Witkowska-Sedek E, Majcher A, Pyrzak B. Thyroid Function in Obese Children and Adolescents and Its Association with Anthropometric and Metabolic Parameters. *Advances in experimental medicine and biology*. 2016.
55. Bouret SG, Simerly RB. Minireview: Leptin and development of hypothalamic feeding circuits. *Endocrinology*. 2004;145(6):2621-6.
56. Martin-Gronert MS, Ozanne SE. Programming of appetite and type 2 diabetes. *Early human development*. 2005;81(12):981-8.
57. Mellati AA, Mazloomzadeh S, Anjomshoaa A, Alipour M, Karimi F, Mazloomi S, et al. Multiple correlations between cord blood leptin concentration and indices of neonatal growth. *Archives of medical research*. 2010;41(1):26-32.
58. Ho SM, Tang WY. Techniques used in studies of epigenome dysregulation due to aberrant DNA methylation: an emphasis on fetal-based adult diseases. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)*. 2007;23(3):267-82.
59. Zhang X, Ho SM. Epigenetics meets endocrinology. *Journal of molecular endocrinology*. 2011;46(1):R11-32.
60. Taylor PD, Poston L. Developmental programming of obesity in mammals. *Experimental physiology*. 2007;92(2):287-98.
61. Schuster-Bockler B, Lehner B. Chromatin organization is a major influence on regional mutation rates in human cancer cells. *Nature*. 2012;488(7412):504-7.
62. You JS, Jones PA. Cancer genetics and epigenetics: two sides of the same coin? *Cancer cell*. 2012;22(1):9-20.
63. Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, et al. The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2006;14(4):529-644.
64. Melzner I, Scott V, Dorsch K, Fischer P, Wabitsch M, Bruderlein S, et al. Leptin gene expression in human preadipocytes is switched on by maturation-induced demethylation of distinct CpGs in its proximal promoter. *The Journal of biological chemistry*. 2002;277(47):45420-7.
65. Calafat AM, Ye X, Wong LY, Reidy JA, Needham LL. Exposure of the U.S. population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003-2004. *Environmental health perspectives*. 2008;116(1):39-44.

66. Goel A, Upadhyay K, Chakraborty M. Investigation of levels in ambient air near sources of Polychlorinated Biphenyls (PCBs) in Kanpur, India, and risk assessment due to inhalation. *Environmental monitoring and assessment*. 2016;188(5):278.
67. Hauser R, Calafat AM. Phthalates and human health. *Occupational and environmental medicine*. 2005;62(11):806-18.
68. Stahlhut RW, van Wijngaarden E, Dye TD, Cook S, Swan SH. Concentrations of urinary phthalate metabolites are associated with increased waist circumference and insulin resistance in adult U.S. males. *Environmental health perspectives*. 2007;115(6):876-82.
69. Schmidt JS, Schaedlich K, Fiandanese N, Pocar P, Fischer B. Effects of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) on female fertility and adipogenesis in C3H/N mice. *Environmental health perspectives*. 2012;120(8):1123-9.
70. Hao C, Cheng X, Guo J, Xia H, Ma X. Perinatal exposure to diethyl-hexyl-phthalate induces obesity in mice. *Frontiers in bioscience (Elite edition)*. 2013;5:725-33.
71. Meeker JD, Calafat AM, Hauser R. Di(2-ethylhexyl) phthalate metabolites may alter thyroid hormone levels in men. *Environmental health perspectives*. 2007;115(7):1029-34.
72. Pan G, Hanaoka T, Yoshimura M, Zhang S, Wang P, Tsukino H, et al. Decreased serum free testosterone in workers exposed to high levels of di-n-butyl phthalate (DBP) and di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP): a cross-sectional study in China. *Environmental health perspectives*. 2006;114(11):1643-8.
73. Lovekamp TN, Davis BJ. Mono-(2-ethylhexyl) phthalate suppresses aromatase transcript levels and estradiol production in cultured rat granulosa cells. *Toxicology and applied pharmacology*. 2001;172(3):217-24.
74. Jarfelt K, Dalgaard M, Hass U, Borch J, Jacobsen H, Ladefoged O. Antiandrogenic effects in male rats perinatally exposed to a mixture of di(2-ethylhexyl) phthalate and di(2-ethylhexyl) adipate. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)*. 2005;19(4):505-15.
75. Wang H, Zhou Y, Tang C, He Y, Wu J, Chen Y, et al. Urinary phthalate metabolites are associated with body mass index and waist circumference in Chinese school children. *PloS one*. 2013;8(2):e56800.
76. Teitelbaum SL, Mervish N, Moshier EL, Vangeepuram N, Galvez MP, Calafat AM, et al. Associations between phthalate metabolite urinary concentrations and body size measures in New York City children. *Environmental research*. 2012;112:186-93.
77. Savastano S, Tarantino G, D'Esposito V, Passaretti F, Cabaro S, Liotti A, et al. Bisphenol-A plasma levels are related to inflammatory markers, visceral obesity and insulin-resistance: a cross-sectional study on adult male population. *Journal of translational medicine*. 2015;13:169.

78. Rubin BS. Bisphenol A: an endocrine disruptor with widespread exposure and multiple effects. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2011;127(1-2):27-34.
79. Trasande L, Attina TM, Blustein J. Association between urinary bisphenol A concentration and obesity prevalence in children and adolescents. *Jama*. 2012;308(11):1113-21.
80. Stahlhut RW, Welshons WV, Swan SH. Bisphenol A data in NHANES suggest longer than expected half-life, substantial nonfood exposure, or both. *Environmental health perspectives*. 2009;117(5):784-9.
81. Alonso-Magdalena P, Ropero AB, Soriano S, Quesada I, Nadal A. Bisphenol-A: a new diabetogenic factor? *Hormones (Athens, Greece)*. 2010;9(2):118-26.
82. Sakurai K, Kawazuma M, Adachi T, Harigaya T, Saito Y, Hashimoto N, et al. Bisphenol A affects glucose transport in mouse 3T3-F442A adipocytes. *British journal of pharmacology*. 2004;141(2):209-14.
83. Somm E, Schwitzgebel VM, Toulotte A, Cederroth CR, Combescure C, Nef S, et al. Perinatal exposure to bisphenol a alters early adipogenesis in the rat. *Environmental health perspectives*. 2009;117(10):1549-55.
84. Masuno H, Kidani T, Sekiya K, Sakayama K, Shiosaka T, Yamamoto H, et al. Bisphenol A in combination with insulin can accelerate the conversion of 3T3-L1 fibroblasts to adipocytes. *Journal of lipid research*. 2002;43(5):676-84.
85. Wada K, Sakamoto H, Nishikawa K, Sakuma S, Nakajima A, Fujimoto Y, et al. Life style-related diseases of the digestive system: endocrine disruptors stimulate lipid accumulation in target cells related to metabolic syndrome. *Journal of pharmacological sciences*. 2007;105(2):133-7.
86. Phrakonkham P, Viengchareun S, Belloir C, Lombes M, Artur Y, Canivenc-Lavier MC. Dietary xenoestrogens differentially impair 3T3-L1 preadipocyte differentiation and persistently affect leptin synthesis. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2008;110(1-2):95-103.
87. Miyawaki J, Sakayama K, Kato H, Yamamoto H, Masuno H. Perinatal and postnatal exposure to bisphenol a increases adipose tissue mass and serum cholesterol level in mice. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2007;14(5):245-52.
88. Alonso-Magdalena P, Vieira E, Soriano S, Menes L, Burks D, Quesada I, et al. Bisphenol A exposure during pregnancy disrupts glucose homeostasis in mothers and adult male offspring. *Environmental health perspectives*. 2010;118(9):1243-50.
89. Gillies GE, McArthur S. Estrogen actions in the brain and the basis for differential action in men and women: a case for sex-specific medicines. *Pharmacological reviews*. 2010;62(2):155-98.

90. Carwile JL, Michels KB. Urinary bisphenol A and obesity: NHANES 2003-2006. *Environmental research*. 2011;111(6):825-30.
91. Valvi D, Casas M, Mendez MA, Ballesteros-Gomez A, Luque N, Rubio S, et al. Prenatal bisphenol a urine concentrations and early rapid growth and overweight risk in the offspring. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2013;24(6):791-9.
92. Valvi D, Mendez MA, Martinez D, Grimalt JO, Torrent M, Sunyer J, et al. Prenatal concentrations of polychlorinated biphenyls, DDE, and DDT and overweight in children: a prospective birth cohort study. *Environmental health perspectives*. 2012;120(3):451-7.
93. Chapados NA, Casimiro C, Robidoux MA, Haman F, Batal M, Blais JM, et al. Increased proliferative effect of organochlorine compounds on human preadipocytes. *Molecular and cellular biochemistry*. 2012;365(1-2):275-8.
94. Taxvig C, Dreisig K, Boberg J, Nellemann C, Schelde AB, Pedersen D, et al. Differential effects of environmental chemicals and food contaminants on adipogenesis, biomarker release and PPARgamma activation. *Molecular and cellular endocrinology*. 2012;361(1-2):106-15.
95. Karmaus W, Osuch JR, Eneli I, Mudd LM, Zhang J, Mikucki D, et al. Maternal levels of dichlorodiphenyl-dichloroethylene (DDE) may increase weight and body mass index in adult female offspring. *Occupational and environmental medicine*. 2009;66(3):143-9.
96. Pan IJ, Daniels JL, Herring AH, Rogan WJ, Siega-Riz AM, Goldman BD, et al. Lactational exposure to polychlorinated biphenyls, dichlorodiphenyltrichloroethane, and dichlorodiphenyldichloroethylene and infant growth: an analysis of the Pregnancy, Infection, and Nutrition Babies Study. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2010;24(3):262-71.
97. Hoyer BB, Ramlau-Hansen CH, Henriksen TB, Pedersen HS, Goralczyk K, Zvezdai V, et al. Body mass index in young school-age children in relation to organochlorine compounds in early life: a prospective study. *International journal of obesity (2005)*. 2014;38(7):919-25.
98. Verhulst SL, Nelen V, Hond ED, Koppen G, Beunckens C, Vael C, et al. Intrauterine exposure to environmental pollutants and body mass index during the first 3 years of life. *Environmental health perspectives*. 2009;117(1):122-6.
99. Valvi D, Mendez MA, Garcia-Esteban R, Ballester F, Ibarluzea J, Goni F, et al. Prenatal exposure to persistent organic pollutants and rapid weight gain and overweight in infancy. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2014;22(2):488-96.
100. Smink A, Ribas-Fito N, Garcia R, Torrent M, Mendez MA, Grimalt JO, et al. Exposure to hexachlorobenzene during pregnancy increases the risk of overweight in children aged 6 years. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2008;97(10):1465-9.

101. Mendez MA, Garcia-Esteban R, Guxens M, Vrijheid M, Kogevinas M, Goni F, et al. Prenatal organochlorine compound exposure, rapid weight gain, and overweight in infancy. *Environmental health perspectives*. 2011;119(2):272-8.
102. Wojtowicz AK, Milewicz T, Gregoraszczyk EL. DDT and its metabolite DDE alter steroid hormone secretion in human term placental explants by regulation of aromatase activity. *Toxicology letters*. 2007;173(1):24-30.
103. Park SK, Son HK, Lee SK, Kang JH, Chang YS, Jacobs DR, et al. Relationship between serum concentrations of organochlorine pesticides and metabolic syndrome among non-diabetic adults. *Journal of preventive medicine and public health = Yebang Uihakhoe chi*. 2010;43(1):1-8.
104. Kern PA, Fishman RB, Song W, Brown AD, Fonseca V. The effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on oxidative enzymes in adipocytes and liver. *Toxicology*. 2002;171(2-3):117-25.
105. Cranmer M, Louie S, Kennedy RH, Kern PA, Fonseca VA. Exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) is associated with hyperinsulinemia and insulin resistance. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2000;56(2):431-6.
106. Chang JW, Chen HL, Su HJ, Lee CC. Abdominal Obesity and Insulin Resistance in People Exposed to Moderate-to-High Levels of Dioxin. *PloS one*. 2016;11(1):e0145818.
107. Inadera H, Shimomura A. Environmental chemical tributyltin augments adipocyte differentiation. *Toxicology letters*. 2005;159(3):226-34.
108. Grun F, Blumberg B. Environmental obesogens: organotins and endocrine disruption via nuclear receptor signaling. *Endocrinology*. 2006;147(6 Suppl):S50-5.
109. Kanayama T, Kobayashi N, Mamiya S, Nakanishi T, Nishikawa J. Organotin compounds promote adipocyte differentiation as agonists of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma/retinoid X receptor pathway. *Molecular pharmacology*. 2005;67(3):766-74.
110. Chamorro-Garcia R, Sahu M, Abbey RJ, Laude J, Pham N, Blumberg B. Transgenerational inheritance of increased fat depot size, stem cell reprogramming, and hepatic steatosis elicited by prenatal exposure to the obesogen tributyltin in mice. *Environmental health perspectives*. 2013;121(3):359-66.
111. Bastos Sales L, Kamstra JH, Cnijn PH, van Rijt LS, Hamers T, Legler J. Effects of endocrine disrupting chemicals on in vitro global DNA methylation and adipocyte differentiation. *Toxicology in vitro : an international journal published in association with BIBRA*. 2013;27(6):1634-43.

112. Pereira-Fernandes A, Vanparys C, Hectors TL, Vergauwen L, Knapen D, Jorens PG, et al. Unraveling the mode of action of an obesogen: mechanistic analysis of the model obesogen tributyltin in the 3T3-L1 cell line. *Molecular and cellular endocrinology*. 2013;370(1-2):52-64.
113. Rantakokko P, Main KM, Wohlfart-Veje C, Kiviranta H, Airaksinen R, Vartiainen T, et al. Association of placenta organotin concentrations with growth and ponderal index in 110 newborn boys from Finland during the first 18 months of life: a cohort study. *Environmental health : a global access science source*. 2014;13(1):45.
114. Tanabe S, Ramu K, Isobe T, Takahashi S. Brominated flame retardants in the environment of Asia-Pacific: an overview of spatial and temporal trends. *Journal of environmental monitoring : JEM*. 2008;10(2):188-97.
115. de Wit CA, Herzke D, Vorkamp K. Brominated flame retardants in the Arctic environment--trends and new candidates. *The Science of the total environment*. 2010;408(15):2885-918.
116. Costa LG, Giordano G, Tagliaferri S, Caglieri A, Mutti A. Polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants: environmental contamination, human body burden and potential adverse health effects. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*. 2008;79(3):172-83.
117. Meerts IA, van Zanden JJ, Luijckx EA, van Leeuwen-Bol I, Marsh G, Jakobsson E, et al. Potent competitive interactions of some brominated flame retardants and related compounds with human transthyretin in vitro. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2000;56(1):95-104.
118. Chi Y, Xia H, Su M, Song P, Qi X, Cui Y, et al. Metabonomic phenotyping reveals an embryotoxicity of deca-brominated diphenyl ether in mice. *Chemical research in toxicology*. 2011;24(11):1976-83.
119. Bondy GS, Lefebvre DE, Aziz S, Cherry W, Coady L, Maclellan E, et al. Toxicologic and immunologic effects of perinatal exposure to the brominated diphenyl ether (BDE) mixture DE-71 in the Sprague-Dawley rat. *Environmental toxicology*. 2013;28(4):215-28.
120. Harley KG, Chevrier J, Aguilar Schall R, Sjodin A, Bradman A, Eskenazi B. Association of prenatal exposure to polybrominated diphenyl ethers and infant birth weight. *American journal of epidemiology*. 2011;174(8):885-92.
121. Lignell S, Aune M, Darnerud PO, Hanberg A, Larsson SC, Glynn A. Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) may influence birth weight among infants in a Swedish cohort with background exposure: a cross-sectional study. *Environmental health : a global access science source*. 2013;12:44.
122. Sandhu MS, Heald AH, Gibson JM, Cruickshank JK, Dunger DB, Wareham NJ. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and development of glucose

intolerance: a prospective observational study. Lancet (London, England). 2002;359(9319):1740-5.